UNIVERSITE DE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE : SAINT-ANTOINE

No 1771

Année 1975 N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Laurent MIGNOT

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 27 juin 1947 à PARIS XVIIIe

Présentée et soutenue publiquement le 1975

PSEUDOLYMPHOMES ET DESORDRES IMMUNITAIRES

(A propos de trois observations)

Président : Monsieur G. BILSKI-PASQUIER, Professeur.

UNIVERSITE DE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE : SAINT-ANTOINE

Année 1975 N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Laurent MIGNOT

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 27 juin 1947 à PARIS XVIIIe

Présentée et soutenue publiquement le 1975

PSEUDOLYMPHOMES ET DESORDRES IMMUNITAIRES

(A propos de trois observations)

Président : Monsieur G. BILSKI-PASQUIER, Professeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE 1/3/1975

F A C U L T E de M E D E C I N E S A I N T - A N T O I N E

Professeurs Titulaires

MM.	ANDRE R.	Hématologie	GOLVAN Y.J.	Parasitologie
	BRICOUT F.	Bactério-virologie	HUGELIN A.	Physiologie
	BRISSAUD H.	Pédiatrie	LAPLANE R.	Pédiatrie
	BROCARD H.	Pneumologie	LELORIER G.	Obstétrique
	CATINAT J.	Cardiologie	LOEPER J.	Médecine Expérimentale
	CERBONNET	Chirurgie		Immunologie
	CHALUT J.	Radiologie	LOYGUE J.	Chirurgie
	CHERIGIE Ed.	Radiologie	MALAFOSSE M.	Cbirurgie
	CHIGOT Ph.	Chirurgie Infantile	MAROIS M.	Histologie
	CONTAMIN Fr.	Neurologie	MILHAUD G.	Biophysique
	CONTE M.	Médecine	NICK J.	Neurologie
	DAGUET G.	Bactériologie	ORCEL L.	Anat. Pathologique
	DEBRAY J.	Médecine	PERRAULT M.	Médecine
	DECROIX G.	Pneumologie	PICARD J.	Biochimie
	DRY J.	Médecine	PIERON R.	Pneumologie
	DUHAMEL G.	Hématologie	POLONOVSKI Cl.	Pédiatrie
	FLABEAU	Chirurgie	POLONOVSKI J.	Biochimie
	GERBEAUX J.	Thérapeutique	RICHET G.	Néphrologie
	GIRARD F.	Physiologie	SALMON Ch.	Immunologie
	GOSSET J.	Chirurgie	SARAUX H.	Ophtalmologie
			N.....	Obstétrique

Professeurs sans chaire

MM.	AKOUN G.	Pneumologie	GUIRAUDON G.	Anatomie
	ARDAILLOU R.	Physiologie	LASFARGUES E.	Pédiatrie
	ATTAL Cl.	Pédiatrie	PAQUELIN	O.R.L.
	BAUX S.	Orth. Traum.	ROUX Ch.	Embryologie
Mme	CHAPUT A.	Stomatologie	wargon h;	Méd. Expérimentale
MM.	CHEYMOL G.	Pharmacologie	WEINMANN S.	Biochimie

Maîtres de Conférences Agrégés

MM.	ALBY J.M.	Psychiatrie	LEVY V.G.	Hépato-Gastro.
	AMSTUTZ P.	Réanimation	MENSCH B.	Biophysique
	APOIL A.	Orth. Traum.	MERY Ph.	Néphrologie
Mme	ARON D.	Ophtalmologie	Mme MIGNON Fr.	Néphrologie
MM.	BARRITAULT L.	Biophysique	MONNIER J.P.	Radiologie
	BIGOT R.	Radiologie	NAJMAN A.	Hématologie
	BODIN Fr.	Médecine	NICOLLE M.	Neurologie
	BOURY G.	Chirurgie	OPOLON J.	Hépato-Gastro.
	CHOUARD Cl.	O.R.L.	PISSARRO B.	Méd. Préventive
Mme	COMBRISSON A.	Hémato-Imm.	PRUDHOMME de)	Anat. Pathologique
MM.	COTIN G.	O.R.L.	SAINT-MAUR P.)	

MM. DARNIS F.	Hépato-Gastro.	RAMPINI Cl.	Biochimie
DELIGNE P.	Anesthésiologie	RICHARDET J.M.	Pédiatrie
FONTAINE J.L.	Pédiatrie	ROLAND J.	Anat. Pathologique
GAUTIER H.	Physiologie	SALAT J.	Obstétrique
GOLDLUST D.	Radiologie	SCHLEINGER M.	Radiothérapie
GRUNER M.	Chir. Infantile	THOMAS M.	Médecine
GUILMET Cl.	Anesthésiologie	TOURNIER G.	Pédiatrie
HERMAN D.	Médecine	VERGEZ P.	Bactériologie
HOMBERG J.Cl.	Immunologie	WITCHITZ S.	Cardiologie
HUGUET Cl.	Chirurgie		
HUGUIER M.	Chirurgie	N.....	Neurologie
KRULIK M.	Médecine	N.....	Obstétrique
LAUGIER A.	Radiothérapie		

ENSEIGNANTS ASSOCIES

M. ELIAKIS Em. Médecine Légale

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

M. KIRSCH Fr. Physiologie Biochimique

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

MM. BENOIST
BRUEZIERE
CASASSUS
COUVREUR
CHRISTOL
DUNET
SALOMON
SCETBON
VERGOZ

ATTACHES D'ENSEIGNEMENT

MM. ANGLERAUD
BAKOUCHE
BENAIM
BLOCH MICHEL
GIRAUDEL
KIPMAN
LAURAS
des LAURIERS
MAY
MIGNOT
Mme PANKOW
ROBERT
SAUVAN
SCHNEIDER

A Monsieur le Professeur Georges BILSKI-PASQUIER
qui m'a fait profiter de ses conseils et de son expérience.
Il m'a fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse.

A Monsieur le Professeur Jacques BOUSSER
Qu'il trouve ici l'expression de mon admiration et de ma reconnaissance pour un semestre passé dans son Service.

A Monsieur le Professeur Jacques DIEBOLD
Son enthousiasme et sa compétence m'ont fait découvrir le sujet de cette thèse.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548126_0026

A Monsieur le Professeur Jacques CHRETIEN

Sa rigueur et son enseignement font déjà mon admiration. Je le remercie de m'avoir accepté dans son Service.

A mes Maîtres d'Externat :

- Monsieur le Professeur M.P. BITKER in mémoriam
- Monsieur le Professeur J. LOYGUE
- Monsieur le Professeur H. BLOCH-MICHEL
- Monsieur le Professeur H.E. BRISSEAU
- Monsieur le Professeur G. RICHET
- Monsieur le Professeur P. CASTAIGNE

A mes Maîtres d'Internat :

- Monsieur le Professeur Agrégé D. CATTAN
- Monsieur le Professeur J. BOUSSER
- Monsieur le Professeur J. CHRETIEN

A Monsieur le Professeur Agrégé Alain BERNADOU

A Monsieur le Professeur Agrégé Robert ZITTOUN

A Monsieur le Docteur Christian DAO

Leur incomparable enseignement m'a fait découvrir l'hématologie.

A Monsieur le Docteur Jean Michel SAMES

Son fraternal soutien m'a permis de mener à bien ce travail

P L A N

I N T R O D U C T I O N

I RESUMES D'OBSERVATIONS.

CAS N° I : Pseudolymphome médicamenteux.

CAS N° 2 : Pseudolymphome au cours d'un syndrôme de Sjögren

CAS N° 3 : Pseudolymphome au cours d'un syndrôme de Sjögren et transformation maligne.

II COMMENTAIRES.

A. PSEUDOLYMPHOME APRES TRAITEMENT PAR LES HYDANTOINES.

I. Pseudolymphome.
II. Prolifération lymphoïde maligne.
III. Classification des proliférations lymphoïdes.

B. PSEUDOLYMPHOME ET SYNDROME DE SJOGREN.

I. Prolifération lymphoépithéliale bénigne.
II. Pseudolymphome
III. Prolifération lymphoide maligne.

C. PSEUDOLYMPHOME ET AUTRES MALADIES IMMUNES.

I. Prolifération lymphoïde et maladies auto-immunes.
II. Prolifération lymphoïde et déficits immunitaires.

D. NOUVELLES ENTITES PROCHES DES PSEUDOLYMPHOMES.

I. Sarcomatoses plasmocytaires avec anémie hémolytique auto-immune.
II. Lymphadénopathies angio-immunoblastiques avec dysprotéïnémie.
III. Lymphadénopathies immunoblastiques.

E. PATHOGENIE DES PSEUDOLYMPHOMES.

I. Liens évolutifs entre les différents types d'atteinte lymphoïde au cours des désordres immunitaires.
II. Modèles expérimentaux.
III. Hypothèses pathogéniques.

C O N C L U S I O N S

B I B L I O G R A P H I E.

I N T R O D U C T I O N

Le terme de pseudolymphome désigne des proliférations ganglionnaires simulant cliniquement et macroscopiquement des lymphomes malins mais ils n'en possèdent ni les critères histologiques, ni les caractères évolutifs.

Les premières descriptions concernant des pseudolymphomes observés au cours de traitement anti-convulsivant par les Hydantoïnes. Ils furent primitivement considérés comme de simples réactions allergiques jusqu'au jour où l'on vit apparaître de véritables sarcomes ganglionnaires au cours de leur évolution.

Certaines maladies auto-immunes en particulier le syndrôme de Gougerot-Sjogren et certains déficits immunitaires primitifs peuvent également s'accompagner de proliférations ganglionnaires mimant ou réalisant parfois de véritables lymphomes malins.

Enfin, de nouvelles entités ont été récemment décrites (FLANDRIN-RAPPAPORT - LUKES) ; elles sont définies par une prolifération du système lympho-plasmocytaire, distincte quoique proche de la maladie de Hodgkin. Ces lymphadénopathies dites immunoblastiques se caractérisent par une certaine unité clinique, histologique et évolutive évoquant un désordre immunitaire. Elles ne semblent pependant pas sans relation avec les pseudolymphomes décrits précédemment.

Nous avons pu observer trois cas de pseudolymphomes : l'un survenu à la suite d'un traitement anti-parkinsonnien, deux autres au cours de syndrômes de Sjogren.

A propos de ces observations personnelles nous allons tenter de rechercher les liens cliniques, histologiques et évolutifs voire étiopathogéniques permettant de rasssembler ces différentes proliférations du système lymphoïde dans le même groupe nosologique.

RESUMES D'OBSERVATIONS

OBSERVATION N° I.

Monsieur R., 60 ans, présente depuis 1971 une maladie de Parkinson avec hémitremblement droit, légère akinésie et asthénie progressive. Il est alors traité par L. Dopa 600 mg/jour et trihexyphénidyle (artane) Jusqu'en Aout 1974, le syndrôme nerveux est bien contrôlé.

A. DEBUT DE LA MALADIE.

L'asthénie augmente brutalement, accrue en Septembre par la survenue d'un syndrôme grippal fébrile avec zash cutané prurigineux et efflorescence ganglionnaire diffuse.

Lors d'un premier séjour à l'Hôpital d'Auxerre, le bilan met en évidence une fièvre à 38 °, une éruption cutanée fugace et récidivante, de multiples adénopathies essentiellement cervicales et axillaires , sans hépatosplénomégalie, avec éosinophilie sanguine et un syndrôme inflammatoire biologique. Une biopsie ganglionnaire d'interprétation difficile justifie l'hospitalisation dans le Service d'Hématologie de l'Hotel Dieu à Paris.

B. DANS LE SERVICE.

I - L'EXAMEN CLINIQUE retrouve chez un malade fatigué, amaigri :

1° Une éruption purpurique prurigineuse ;

2° Des adénopathies cervicales droites, axillaires, bilatérales, sus-claviculaires gauches et inguinales bilatérales, de 1 à 2 centimètres de diamètre, mobiles, fermes et douloureuses ;

3° Un épanchement pleural droit ;

4° Des rectorragies avec infiltration molle de la muqueuse rectale au toucher ;

5° IL n'existe pas d'hépatosplénomégalie.

II - LES EXAMENS HEMATOLOGIQUES montrent :

I° Une anémie normochrome normocytaire à 3, 6 M et 9 g d'Hb ;

2° Une éosinophilie à I350 par mm3 pour 6 200 G.B. ;

3° Une thrombopénie à 49 000 ;

4° Un syndrôme immunologique avec VS = 94 mm à la Ière heure, 2I g de gamma-globulines sans pic monoclonal fait de 30 g %o d'IgG, 6,5 g %o d'IgA, 4,4 g %o d'IgM, un test au Latex positif et au Waaler Rose au I/8e, des anticorps antinucléaires positifs au I/500 e d'aspect moucheté sans cellule L.E. ;

5° Un test de Coombs positif avec l'autobromé line.

III - L'ETUDE HISTOLOGIQUE comporte :

I° Trois biopsies ganglionnaires inguinales et axillaires successives (Pr. DIEBOLD)

. deux ont un aspect identique fait :

- d'une part de nécrose de coagulation d'éléments cellulaires avec présence de macrophages contenant du fer, et d'éléments cellulaires avec granulations éosinophiles, attestant avec des cristaux de Charcot-Leyder une destruction d'éosinophiles;

- d'autre part, des lésions de sclérose avec une infiltration de lymphocytes, de plasmocytes, d'immunoblastes, de mastocytes, traversées de nombreux vaisseaux. Un tel aspect peut s'intégrer dans le cadre des lymphadénopathies hyperergiques ou immunoblastiques.

. la troisième biopsie permet également d'éliminer une prolifération tumorale. La structure ganglionnaire est très modifiée sans follicule visible. L'ensemble du parenchyme est le siège d'une sclérose collagène importante. Entre les fibroblastes persistent des lymphocytes , des plasmocytes, des immunoblastes. Les vaisseaux sont très nombreux, très congestifs.

2° Une biopsie médullaire met en évidence une moelle riche avec éosinophilie intense et plasmocytose sans aucun signe d'hémopathie maligne.

IV - L'INVENTAIRE est complété par :

I° Une lymphographie droite qui montre de grosses adénopathies lombo-aortiques de 2,5 cms de diamètre, d'aspect fantômatique.

2° Une ponction pleurale dont le liquide séro-fibrineux, inflammatoire est de cellularité mixte.

3° Une enquête digestive

. une rectoscopie met en évidence une infiltration inflammatoire de la paroi rectale, faite de nodules lymphoïdes sur les coupes histologiques ;

. un lavement baryté. Il existe
- un polype pédicule du sigmoïde de 2 cms de diamètre,
- une tumeur arrondie, polycyclique de la valvule de Bauhin, de 5 cms de diamètre,
- une infiltration du bas fond coecal,
- une hypertrophie de l'appendice à l'aspect pseudo-tumoral.

. une colonoscopie confirme l'existence du polype sigmoïdien sans pouvoir en pratiquer l'ablation totale. L'aspect histologique du prélèvement est celui d'une infiltration lymphoplasmocytaire avec des fragments de colite exsudative non spécifique ;

. Un transit du grêle montre un épaississement de la paroi de la dernière anse avec hypertrophie des follicules lymphoïdes .

C. CONCLUSION : Il s'agit d'un homme de 60 ans, parkinsonnien depuis 3 ans, traité par L. Dopa et Artane, qui a depuis Septembre 1974 :

- une efflorescence ganglionnaire diffuse superficielle et intra-abdominale ;
- un contexte fébrile avec altération de l'état général ;
- un purpura thrombopénique périphérique ;

- un épanchement pleural droit ;
- deux tumeurs coliques d'aspect bénin, et une infiltration inflammatoire rectale, coecale et grêlique ;
- un syndrôme biologique et histologique en faveur d'un syndrôme immunoallergique.

D. EVOLUTION .

I - Le 23 Octobre, on arrête tout traitement anti-parkinsonnien.

II - Au 20 e jour, il est constaté :

I° Une amélioration rapide de l'état général avec disparition de l'asthénie, reprise de poids ;

2° Une disparition progressive des adénopahties superficielles (examen clinique normal à la 3e semaine) ;

3° Une disparition clinique et radiologique de l'épanchement pleural ;

4° Une diminution de moitié de la taille des adénopathies intra-abdominales sur les radiographies de contrôle ;

5° Une rectoscopie normale tandis que le lavement baryté montre toujours le même aspect du sigmoïde et du coecum ;

6° Une disparition de la thrombopénie avec diminution de la V.S. à 48 à la Ière heure, avec I6g/L de gammaglobulines et 326 éosinophiles par mm3 ;

7° Une reprise modérée du syndrôme parkinsonnien sous la forme d'un léger tremblement du membre supérieur droit ;

III - Le malade est revu 3 mois plus tard :

I° Il est en parfait état général avec une prise de poids de IO Kgs ;

2° L'examen clinique est strictement normal en dehors d'un léger tremblement du membre supérieur droit et d'une adiadœcocinésie ;

3° Un inventaire complet et comparatif montre

. une numération globulaire à 4,I millions avec 360 éosinophiles par mm3 et 2I7 000 plaquettes ;

. une vitesse de sédimentation à I9 MM à la Ière heure ;

. une éosinophilie médullaire à 2,5 % ;

. des adénopathies abdominales de I cm de diamètre, à la limite de l'aspect pathologique ;

. une radiographie pulmonaire normale ;

. une rectoscopie normale ;

. ..un lavement baryté sur lequel la tumeur coecale a pratiquement disparu avec persistance d'un oedème de la valvule et d'une infiltration du bas-fond coecal. Le polype sigmoïdien n'est retrouvé ni à la radiographie, ni à la colonoscopie ;

. un taux de protides à 76 g/l avec I6 g/L de gammaglobulines dont I4,6 ‰ d'IgG, 2 g ‰ d'IgA et I,5 g ‰ d'IgM ;

. un test de Coombs, au Latex, De Waaler Rose négatifs

. des anticorps antinucléaires positifs au I/50 e d'aspect moucheté.

Ainsi, trois mois environ après arrêt du traitement anti-parkinsonnien, il existe une disparition presque totale du riche cortège chimique et biologique sans réapparition franche à cette époque du syndrôme parkinsonnien.

L'hypothèse d'un pseudolymphome allergique est évoqué.

- Deux tests de transformation lymphoblastiques sont positifs à l'Artane ;
- Un test d'inhibition de migration leucocytaire est également positif pour l'Artane.

OBSERVATION N° 2.

Madame L, 62 ans, sans antécédent particulier est suivie depuis I an pour un rhumatisme inflammatoire attaquant les mains, les genoux et les poignets, associé à une sérologie rhumatoïde positive.

A.AU MOIS DE MAI I974, apparaît une adénopathie inguinale gauche qui justifie son hospitalisation.

I - L'EXAMEN CLINIQUE met en évidence

I° Un bon état général sans fièvre ;

2° Une polyarthrite inflammatoire et déformante ;

3° Des adénopathies cervicales droites, axillaires, bilatérales et inguinales de I cm de diamètre ;

4° Une hépatomégalie de I5 cms régulière sans splénomégalie.

II - L'ENQUETE RHUMATOLOGIQUE.

I° Un syndrôme inflammatoire est observé avec V.S. à I20 à la Ière heure, Waaler-Rose positif au I/I20e sans anticorps antinucléaires ni cellules LE, une protidémie à 82 g/l avec bloc Béta-gamma de 43 g/l et augmentation importante des IgG et des IgA sans anomalie qualitative.

2° Des déformations articulaires radiologiques sont caractéristiques de polyarthrite chronique évolutive.

3° Un syndrôme de Gougerot-Spögren est affirmé par le test de SHIRMER positif, et la biopsie de la face jugale de la lèvre inférieure avec sclérose intra et périlobulaire des glandes salivaires accessoires et infiltration lympho-plasmocytaire de type I.

III - L'ENQUETE HEMATOLOGIQUE.

I° Anémie à 3,4 M. avec 9 g d'Hg, de type inflammatoire avec IIO 000 G.B. dont 44 % de polynucléaires, 29 % de lymphocytes, et 27 % de monocytes.

2° A la lymphographie : grosses adénopathies lombo-aortiques pathologiques tandis que la radio pulmonaire et la scintigraphie splénique sont normales ;

3° Biopsie d'un ganglion inguinal : altération de la structure d'ensemble avec effacement de la structure folliculaire sans extension extra-capsulaire, et prolifération vasculaire. Le parenchyme ganglionnaire est remplacé par une nappe lymphoïde faite d'éléments de dimensions variées, associés à des cellules lymphoplasmocytaire et plasmocytaire. De nombreux éléments cellulaires ont une morphologie d'immunoblaste avec un à plusieurs gros nucléoles basophiles irréguliers. Quelques éléments cellulaires ont un aspect ressemblant à des cellules de STERNBERG.

Un tel aspect, quoique mimant un immunoblastosarcome polymorphe évoque plutôt une lymphadénite angio-immunoblastique (Pr DIEBOLD) ;

4° Etude en immunofluorescence de la biopsie ganglionnaire :

A côté d'une réaction plasmocytaire polyclônale modérée, on individualise une population de cellules tumorales semblant secréter une IgA.

5° A la biopsie médullaire la moelle est hyperplasique.

IV - L'ENQUETE HEPATOLOGIQUE.

I° Les phosphatases alcalines sont augmentées à 7I U.I., sans cytolyse ni insuffisance hépatocellulaire ;

2° BIopsie hépatique : hépatite mésenchymateuse interstitielle sans signe d'activité ni d'agression.

V - EN RESUME :

Chez une femme de 62 ans, : syndrôme de Gougerot-Sjogren avec polyarthrite chronique évolutive et hépatite mésenchymateuse. Les désordres immunitaires sont associés à une prolifération lymphoïde diffuse extra-glandulaire simulant une maladie de Hodgkin, et pouvant s'intégrer dans le cadre des proliférations immunoblastiques pseudo-lymphomateises.

B - EVOLUTION.

I - Après une cure par Cyclophosphamide et Prednisone, les adénopathies régressent progressivement.

II - Après 6 mois de stabilisation, les adénopathies , avec cette fois une grosse rate, réapparaissent.

--A l'immunoélectrophorèse, les immuno-globulines ne se sont pas abaissées ;

- Une nouvelle biopsie ganglionnaire ne permet pas de trancher entre une lymphadénite angio-immunoblastique et un immunoblastosarcome polymorphe ;

- Une nouvelle chimiothérapie associant Cyclophosphamide et Prednisone est entreprise.

C - DISCUSSION.

Il s'agit d'un syndrôme de Sjogren associé à une polyarthrite rhymatoïde chez qui survient une prolifération lymphoïde diffuse simulant un lymphome malin.

L'aspect histologique évoque plutôt une lymphadénite immuno-blastique, véritable pseudolymphome, régressant sous chimiothérapie modérée.

Une récidive justifie une nouvelle cure de chimiothérapie et seule la surveillance histologique permettra de dépister une éventuelle évolution vers un véritable lymphome malin.

OBSERVATION N° 3

Madame P., 59 ans est hospitalisée en Aout I97I pour suspicion de maladie de Hodgkin. Depuis 4 mois, fièvre irrégulière atteignant 39°, asthénie, sueurs et amaigrissement. Bientôt sont apparues des adénopathies dont le diagnostic histologique de maladie de Hodgkin justifiait l'hospitalisation dans le Service d'Hématologie de l'Hotel Dieu à Paris.

A. DANS LE SERVICE.

I - On retrouve :

I° Un tarissement progressif des sécrétions lacrymales et salivaires depuis I955 ;

2° Un syndrôme de Raynaud.

II - A L'EXAMEN CLINIQUE :

I° Hypertrophie parotidienne bilatérale ferme et homogène ;

2° Adénopathies latéro-cervicales, sus claviculaires bilatérales et axillaires droites de I à 2 cms.

III - L'ENQUETE IMMUNOLOGIQUE :

I° Le syndrôme de Sjögren est affirmé sur un test de SHIRMER positif et une biopsie parotidienne faite d'un infiltrat diffus lymphocytaire, plasmocytaire entourant des canaux excréteur ectasiques avec une sclérose importante.

2° Une protidémie à 7I g/L avec I7 g/L de gamma-globulines polyclônales faits surtout d'IgM.

3° Cryoglobulinémie mixte au taux de 500 /ml/

4° Test au Latex positif et réaction de Waaler-Rose positive au I/I52 e.

5° Anticorps antinucléaires positifs au I/500 e sans cellule LE.

IV L'ENQUETE HEMATOLOGIQUE :

I° Une numération formule sanguine retrouve 4 millions de G.R. et 3 700 G.B. dont 75 % de polynucléaires, IO % de lymphocytes et I3 % de monocytes.

2° Lymphographie : atteinte des chaînes ganglionnaires lombo-aortiques avec adénomégalies de 2 à 3 cms, d'aspect piqueté, microlacunaire.

3° Radiographie thoracique : opacités réticulo-nodulaires bilatérales prédominant aux bases.

4° Biopsie ganglionnaire : (Pr DIEBOLD)

- infiltrat cellulaire polymorphe effaçant plus ou moins la structure ganglionnaire, composée de lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, et de grandes cellules à cytoplasme hyperbasophiles de type immunoblastiques. Il n'existe pas de véritables cellules de Sternberg ;

- discrète sclérose pénicilliée.

V - EN RESUME:

On porte le diagnostic de pseudolymphome au cours d'un syndrôme de Sjögren.

B. EVOLUTION .

I - Sous traitement par Vincristine I0 mg par semaine et Chlorambucil 6 puis 4 mg par jour pendant 20 mois, l'état général s'améliore remarquablement et les adénopathies périphériques etlombo-aortiques régressent ainsi que les anomalies pulmonaires et la cryoglobulinémie.

II - Il persiste :

I° Un syndrôme de Sjögren clinique ;

2° Une positivité du facteur rhumatoïde et des anticorps antinucléaires.

C. DISCUSSION .

- Cette observation pose le problème de la nature de la lymphoréticulopathie survenue I6 ans après les premières manifestations d'un syndröme de Sjögren.

- Une maladie de Hodgkin (au Stade III B Clinique, type 3 de LUKES-RYE) de mauvais pronostic, serait évoquée, n'était l'évolution favorable sous une chimiothérapie modérée.

- De fait, cette observation évoque plutôt un pseudolymphome au cours d'un syndrôme de Sjögren.

- Nous venons de présenter une observation de pseudo-lymphome médicamenteux et deux observations de pseudo-lymphomes au cours de syndrome de Sjögren.

- Les pseudo-lymphomes médicamenteux sont essentiellement rapportés après traitement par les hydantoïnes. Il existe quelques rares observations après traitement par l'acide para-amino-salicylique, la phénylbutazone, ou le méprobamate(70). Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de description identique avec l'Artane ou la L. Dopa.

- Les pseudo-lymphomes au cours des syndromes de Sjögren sont également bien connus, nous les étudierons ensuite.

- De nouvelles entités, englobées sous le terme de lymphadénites immunoblastiques semblent comme nous le verrons, très voisines de ces descriptions.

- Enfin, avec l'aide de modèles expérimentaux, nous tenterons d'envisager la pathogénie des proliférations lymphoïdes au cours des désordres immunitaires

A - PSEUDO-LYMPHOMES APRES TRAITEMENT PAR LES HYDANTOÏNES

Depuis l'introduction des hydantoïnes et de leurs dérivés dans le traitement des syndromes convulsifs, de nombreuses publications font état de proliférations lymphoïdes simulant des lymphomes malins ou se compliquant de lymphomes malins.

I - PSEUDO-LYMPHOMES

1° - En 1959, SALTZTEIN et ACKERMAN, à propos de plusieurs observations personnelles, établissent une revue de la littérature concernant l'apparition d'adénopathies simulant des lymphomes malins au cours des traitements anticonvulsivants (68).

La plupart des hydantoïnes a été impliquée dans de tels phénomènes mais notamment la mésantoin (dihydan).

A l'heure actuelle, une centaine d'observations ont été rapportées (2 - 5 - 6 - 7 - 11 - 14 - 17 - 22 - 24 - 30 - 33 - 46 - 47 - 49 - 53 - 58 - 68 - 69 - 70 - 74 - 76).

2° - La plupart des observations ont une certaine unité clinique et histologique.

a) Il s'agit de malades traités depuis plusieurs semaines ou plus souvent depuis quelques jours par les hydantoïnes.

- Progressivement apparaissent des adénopathies, surtout cervicales, mais aussi diffuses, généralement de volume important. Quelques observations rapportent la présence d'adénopathies abdominales. SALTZTEIN décrit, comme chez notre premier malade, l'histoire d'un enfant présentant une masse lymphoïde appendiculaire et caecale.

- Ces adénopathies sont généralement associées :

. à des manifestations allergiques classiques (fièvre, rashs cutanés prurigineux, éosinophilie) ;

. à une hépato-splénomégalie modérée ;

. parfois à un purpura thrombopénique ou un test de Coombs positif (17) ;

. les globulines sériques ne sont guère étudiées lors de ces observations anciennes.

L'aspect clinique initial est généralement celui d'un lymphome malin hodgkinien.

b) L'aspect histologique ganglionnaire est très remarquable :

- Macroscopiquement, l'aspect des ganglions n'est pas spécifique bien que des plages de nécrose soient fréquentes.

- Histologiquement, il existe :

. des degrés variables d'effacement de l'architecture normale du ganglion ;

. une réaction cellulaire polymorphe faite de cellules histiocytaires, d'éosinophiles, et de quelques plasmocytes, polynucléaires neutrophiles et lymphocytes. Certaines cellules histiocytaires ont parfois un aspect anormal avec des mitoses ;

. des plages de nécrose avec débris cellulaires et macrophages.

- Il n'existe pas l'aspect uniforme des nappes cellulaires malignes et les cellules histiocytaires sont plus ou moins facilement distinguées d'authentiques cellules de Sternberg.

- Néanmoins, dans plusieurs observations, le diagnostic différentiel entre pseudo-lymphome et prolifération maligne est malaisé.

c) Le diagnostic de pseudo-lymphome est porté a postériori dans la majorité des cas à l'arrêt du traitement par les hydantoïnes.

En effet, à l'arrêt du traitement, toute la symptomatologie clini-

que et biologique disparaît en quelques jours ou semaines.

Lors de certaines observations avec reprise du traitement, elle réapparait de manière plus aigue.

Telles sont les premières observations de pseudolymphomes après hydantoïnes rapportées en 1959.

II - PROLIFERATIONS LYMPHOIDES MALIGNES ET HYDANTOINES

Le problème de ces pseudolymphomes dits allergiques se complique quelque peu à partir de 1962.

1° - A cette époque SALTZTEIN (24) reprend deux des observations primitives.

Chez ces deux malades , en dehors de toute prise médicamenteuse, après une période asymptomatique respectivement de 2 et de 4 ans, apparaît un lymphome malin aprèstraitement par les hydantoïnes.

a) Après une prise médicamenteuse de durée variable ces 6 malades développent des adénopathies multiples dont l'aspect histologique a fait porter 3 fois le diagnostic de lymphosarcome et 3 fois celui de maladie de Hodgkin.

b) Le traitement radio-chimiothérapique fut généralement efficace.

c) L'influence du traitement par les hydantoïnes fut nulle sur l'évolution du lymphome malin.

- l'arrêt du traitement n'entraîna jamais seul une rémission

- après rémission radio-chimiothérapique le traitement peut être repris sans récidive apparente.

III - CLASSIFICATION DES PROLIFERATIONS LYMPHOIDES

GAMS en 1968 (22) rapporte l'observation d'un homme traité par les hydantoïnes, ayant développé un pseudolymphome régressif à l'arrêt du traitement, chez qui un an plus tard un véritable lymphome malin se développa.

A l'occasion de cette observation, il reprend les différents modes de prolifération lymphoïdes décrits au cours de ces traitements et en tente une classification évolutive.

1° - Les hyperplasies ganglionnaires simples

Ce groupe rassemble les adénopathies survenant au cours du traitement par les hydantoïnes et dont l'aspect histologique montre une infiltration cellulaire polymorphe sans modification de l'architecture ganglionnaire. Les adénopathies disparaissent après arrêt du traitement.

2° - Les Pseudolymphomes

L'aspect clinique est identique au groupe précédent mais l'histologie ganglionnaire révèle des modifications de l'architecture ganglionnaire associées à une prolifération de cellules histiocytaires anormales souvent difficile à distinguer d'une prolifération maligne.

A l'arrêt du traitement les adénopathies disparaissent, ce définitivement excepté en cas de reprise médicamenteuse.

3° - Pseudo-pseudo-lymphomes

L'aspect clinique et histologique initial ne permet pas de distinguer ces patients de ceux des deux premiers groupes.

Mais après une période asymptômatique à l'arrêt du traitement, ces patients développent à plus ou moins long terme un lymphome franchement malin.

4° - Lymphomes malins

Les malades de ce groupe ne posent aucun problème histologique et font d'emblée une maladie de Hodgkin, un "réticulo" sarcome, (1) ou lymphosarcome.

Dans une telle classification l'observation que nous présentons est celle d'un pseudo-lymphome mais seule l'évolution à long terme permettra d'éliminer un pseudo-pseudo-lymphome.

(1) le terme de réticulo-sarcome remplacé aujourd'hui par celùi d'immuno-blastosarcome, sera conservé pour rester fidèle au texte des publications rapportées dans la littérature.

B - PSEUDOLYMPHOME ET SYNDROME DE SJOGREN

Une infiltration lymphoïde est un élément essentiel du syndrome de Sjögren.

Dans cette affection auto-immune, survenant généralement chez la femme d'âge moyen, les éléments du syndrome sec (kérato-conjonctivite sèche et xerostomie) sont associés une fois sur deux à une polyarthrite rhumatoïde ou à une autre maladie auto-immune. Hypergammaglobulinémie, facteur rhumatoïde, anticorps anti-nucléaires et autres auto anticorps apparaissent fréquemment.

La sècheresse des yeux et de la bouche est en grande partie consécutive à une destruction du tissu glandulaire associée à une infiltration lymphoïde des glandes lacrymales et salivaires. Des symptômes moins fréquents comme la vulvo-vaginite sèche ou les bronchites chroniques, résultent également d'une infiltration lymphoïde des éléments glandulaires des tractus génitaux et respiratoires.

Chez un certain nombre de malades avec syndrome de Sjögren, l'infiltration lymphoïde n'est pas limitée aux tissus glandulaires mais devient plus généralisée, atteignant les ganglions lymphatiques régionaux ou des sites plus distants comme les ganglions aortiques le foie, la rate, le rein, la moëlle (8-80). Quand une telle prolifération lymphoïde extra-glandulaire apparaît, le diagnostic est souvent difficile. Cliniquement et histologiquement la maladie peut simuler (parfois la distinction est impossible) des syndromes lymphoprolifératifs malins comme la macroglobulinémie de Waldenström, les sarcomes immunoblastiques ou les autres lymphomes.

La conséquence de cet état étant souvent l'évolution fatale du lymphome, une reconnaissance précoce d'une prolifération lymphoïde extra-glandulaire aux cours d'un syndrome de Sjögren et la mise en route du traitement approprié sont des éléments primordiaux.

I - LESION LYMPHOEPITHELIALE LOCALE ET BENIGNE

1° - La lésion histopathologique classique du syndrome de Sjögren est l'infiltration du tissu glandulaire par des lymphocytes et des plasmocytes. Au fur et à mesure que la maladie progresse, les cellules lymphoïdes envahissent la glande en détruisant les acini et les cellules des canaux intra-glandulaires , prolifèrent, formant éventuellement des îlots épi-myo-épithéliaux caractéristiques.

2° - La prolifération des cellules canalaires est intéressante pour deux raisons :

a) L'infiltration lymphoïde primitive, dans la glande salivaire, a une distribution péricanalaire.

b) Un anticorps anti-canaux salivaire est souvent présent dans le sérum. Cet anticorps est spécifique des canaux salivaires et constitue la première mise en évidence d'une sensibilité spécifique d'organe au cours du syndrome de Sjögren. Le stimulus rendant les cellules épithéliales canalaires antigéniques est inconnu. Il est possible que les cellules lymphoïdes infiltratives initiales soient attirées dans la glande salivaire parce que sensibilisées à un antigène canalaire (1)

c) Les glandes salivaires accessoires contenues dans la lèvre inférieure sont le siège du même processus d'infiltration lymphoïde et de destruction glandulaire. L'étude de la synthèse d'immuno-globulines sur des biopsies de lèvres, a montré que les cellules infiltratives produisaient des quantités exeessives d'IgG, IgM et IgA. La synthèse la plus importante intéresse l'IgM. Chez la moitié des malades avec syndrome de Sjögren, l'immunoglobuline produite par les cellules lymphoïdes de la lèvre ont une activité anti IgG ou anti-facteur rhumatoïde (1).

d) Chez les malades avec syndrome de Sjögren "bénin" il existe une intense activité immunitaire

- infiltration lymphoïde du tissu glandulaire,

- hypergammaglobulinémie et présence souvent de nombreux auto-anticorps (8),

- présence d'auto-anticorps spécifique d'organe (anti conduit salivaire),

- synthèse locale excessive d'immunoglobulines spécialement de macroglobulines, certains avec une activité auto-anticorps.

II - PROLIFERATIONS LYMPHOÏDE EXTRA-GLANDULAIRE OU PSEUDOLYMPHOME

1° - Chez la majorité des malades avec syndrome de Sjögren, la prolifération lymphoïde reste apparemment confinée au tissu salivaire et lacrymal, en une évolution chronique bénigne de stables ou évolutives xérostomies et xérophtalmies. Dans un certain nombre de cas, parfois même après 15 ans ou plus d'évolution bénigne, il apparaît une extension à des sites extraglandulaires du syndrome lymphoprolifératif (12).

2° - Au cours des pseudolymphomes, les sites de prolifération extraglandulaires déterminent l'aspect clinique.

a) Il peut s'agir d'une hyperplasie des ganglions jouxtant les glandes salivaires, ces adénopathies constituant parfois l'élément clinique prédominant.

b) Dans d'autres cas, l'infiltration lymphoïde peut prédominer dans un organe particulier à distance comme le poumon ou le rein, entrainant des insuffisances respiratoires ou des acidoses tubulaires (1 - 81).

c) L'atteinte des chaines ganglionnaires profondes, surtout iliolombaires, peut se voir, simulant des lymphomes étendus, mais réalisant un aspect moins grossièrement lacunaire que dans la maladie de Hodgkin (81).

3° - L'aspect histologique habituel (81) est celui d'un infiltrat cellulaire, effaçant plus ou moins les sinus, pouvant dépasser la capsule, et polymorphe, constitué de cellules variées : lymphocytes, plasmocytes, cellules histiocytaires à cytoplasme oxyphile ou grandes cellules primitives à gros nucléoles. Dans notre observation n° 3, les volumineuses cellules interprétées comme des cellules de Sternberg ont en fait une morphologie d'immunoblastes, très proche de l'aspect réalisé par les lymphocytes "transformés" (42 - 43). On peut voir des inclusions nucléaires P A S +. Le caractère bien différencié des cellules, l'absence de cellules de Sternberg, permettent de rejeter le diagnostic de maladie de Hodgkin. Mais la difficulté est encore augmentée par le fait que beaucoup d'auteurs en sont venus à considérer que les cellules de Sternberg les plus authentiques sont en fait des lymphocytes transformés et non des cellules réticulaires au sens classique du terme.

L'aspect inquiétant de prime abord d'une biopsie ganglionnaire n'est donc pas un argument suffisant pour affirmer la malignité. On a vu des évolutions bénignes déconcertantes compte-tenu du premier diagnostic avancé et en sens inverse des malades mourir de réticulosarcomes généralisés alors qu'une ou plusieurs biopsies avaient d'abord conclu à un ganglion hyperplasique bénin (1 - 51).

4° - Il est intéressant de souligner que ces lymphopathies compliquent plus volontiers un type particulier de syndrome de Sjögren : ce type est caractérisé par la fréquence moindre de la polyarthrite rhumatoïde et plus grande de l'hypertrophie parotidienne (12 - 81).

Au cours de ces syndromes secs isolés, on constate plus fréquemment

- de multiples anomalies cliniques : syndrome de Raynaud, neuropathie, purpura hyperglobulinémique, angéite, zona ;

- des anomalies biologiques : leucopénie, lymphopénie, augmentation polyclonale des Ig M, présence d'auto-anticorps antinucléaires et anti-Ig G.

Dans tous les cas, l'histologie parotidienne reste bénigne.

5° - Evolution

a) L'entité pseudolymphome ne peut pas être clairement définie mais elle occupe une position intermédiaire dans le spectre des lymphoprolifération du syndrome de Sjögren, située entre la maladie bénigne d'une part et entre les maladies franchement malignes d'autre part comme les macroglobulinémies de Waldenström ou les sarcomes immunoblastiques (1).

b) Le diagnostic peut être difficile et requiert une infiltration lymphoïde histologiquement bénigne qui souvent pose le dilemne pathologique de la distinction d'une hyperplasie et d'une néoplasie.

c) Certains éléments doivent faire suspecter au clinicien la possibilité d'une lymphoprolifération extra-glandulaire ; ce sont :

- les adénopathies généralisées ;
- l'hépatosplénomégalie ;
- des infiltrats pulmonaires ;
- une insuffisance rénale ;
- une leucopénie ;
- une hypergammaglobulinémie ;
- un taux élevé d'Ig M sérique

d) L'évolution du pseudo-lymphome est souvent favorable avec régressions spontanées ou induites par des chimiothérapies à doses modérées (81).

III - PROLIFERATION LYMPHOIDE MALIGNE

1° - L'infiltration lymphoïde au cours du syndrome de Sjögren est parfois histologiquement maligne permettant le diagnostic spécifique de syndrome lymphoprolifératif malin. Les lésions peuvent apparaître également après plusieurs années d'évolution d'une maladie apparemment bénigne, précédées ou non d'une infiltration histologiquement bénigne.

2° - L'aspect le plus habituel des syndromes lymphoprolifératifs malins au cours du syndrome de Sjögren est celui de "réticulo" sarcome indifférencié, d'immunoblasto-sarcome ou de sarcome à cellule souche.

a) Outre les deux observations que nous présentons, TALAL (81) décrit deux cas de pseudolymphomes à évolution sarcomateuse.

- Le premier malade était suivi depuis 9 ans pour un syndrome de Sjögren apparemment bénin quand l'apparition d'adénopathies sus-claviculaires firent porter le diagnostic histologique de "pseudo-lymphome". Pendant 6 ans le malade se porta parfaitement bien sans traitement, puis brutalement une altération de l'état général, une chute du taux sérique d'Ig M et une nouvelle efflorescence ganglionnaire firent découvrir un "réticulo"-sarcome. En dépit d'un traitement associant radiothérapie et chimiothérapie agressive, l'évolution fut fatale en quelques mois.

- Le deuxième malade était suivi pour un pseudo-lymphome au cours d'un syndrome de Sjögren (diagnostic établi sur une biopsie ganglionnaire). Traité par une moutarde phénylalamine, les adénopathies, l'hépatosplénomégalie, la cryoglobulinémie, disparurent en quelques mois tandis que le taux de macroglobulines sériques revenait à la normale. Après deux années sans traitement et un parfait état général, réapparurent un syndrome général et un épanchement pleural bilatéral. L'évolution fut rapidement fatale et l'autopsie permit de constater un syndrome lymphoprolifératif malin, inclassable, des ganglions et de la moelle.

b) Dans la littérature,plusieurs autres auteurs rapportent des observations de "réticulo"-sarcomes malins au cours de syndrome de Sjögren (51 - 65 - 80).

Il ressort de ces observations que lors d'un syndrome de Sjögren, une chute du taux de macroglobuline sérique et du facteur rhumatoïde doivent faire suspecter l'apparition d'un "réticulo"-sarcome (80).

3° - L'apparition d'une macroglobulinémie de Waldenström au cours du syndrome de Sjögren est également une notion classique.

Devant une prolifération lymphoïde extraglandulaire, le taux de macroglobuline sérique peut être anormalement bas et nous venons de le voir, cet élément est suggestif d'un développement d'un sarcome ou d'un lymphome malin.

A l'inverse, des taux élevés de macroglobulines sériques au cours de l'évolution d'un syndrome de Sjögren doivent faire suspecter une protéine Ig M monoclonale.

Sept observations dans la littérature précisent l'association syndrome de Sjögren et macroglobulinémie de Waldenström (45 - 61 - 81 - 85).

4° - Enfin, outre ces deux prolifératons malignes les plus fréquentes, d'autres associations ont également été décrites. On peut observer au cours du syndrome de Sjögren l'apparition :

a) de lympho-sarcomes (13) ;
b) de maladie de Hodgkin (80);
c) de thymomes (61).

IV - Dix observations de pseudo-lymphomes ont été rapportées à notre connaissance depuis 1967.

L'évolution ne permet pas un grand optimisme. Outre une évolution maligne chez un de nos deux malades, TALAL (1) signalait récemment qu'il n'avait plus qu'un seul survivant sur les 6 cas de pseudo-lymphomes décrits par lui-même en 1967 (81) : deux d'entre eux étaient finalement décédés de "réticulo"-sarcome, les trois autres de cancer du pancréas, pneumonie et de cause inconnue.

C - PSEUDOLYMPHOMES ET AUTRES MALADIES IMMUNES

Des proliférations lymphoïdes identiques à celles que nous venons de décrire au cours du traitement par les Hydantoïnes et au cours du syndrome de Sjögren, sont également rapportées au cours d'autres maladies immunes, soit auto-immunes, soit déficits immunitaires.

Les observations de Pseudo-lymphomes sont beaucoup plus rares dans ces divers états pathologiques.

I - PROLIFERATIONS LYMPHOIDES AU COURS DES MALADIES AUTO-IMMUNES

1° - Au cours de la polyarthrite chronique évolutive divers syndromes lympho-prolifératifs peuvent être observés. Plusieurs auteurs ont rassemblés les diverses descriptions de la littérature (9-21-51). La polyarthrite chronique évolutive peut être associée à des lymphosarcomes, à des "réticulo sarcomes, à des macroglobulinémies de Waldenström ou à des myélomes multiples.

Seul NOSANCHECK (56) signale la possibilité de lymphadénopathies simulant un lymphome malin, sièges d'une hyperplasie folliculaire sévère, et faisant porter dans certains cas à tort un diagnostic de malignité. De telles anomalies peuvent se rapprocher d'observations de pseudo-lymphomes au cours du syndrome de Sjögren. Nous avons cependant signalé que les observations de pseudo-lymphomes étaient plus fréquentes au cours de syndrome de Sjögren sans polyarthrite chronique évolutive.

2° - Le lupus érythémateux disséminé est également fréquemment signalé en association avec des syndromes lymphoproliératifs malins (9-21-54).

3° - La granulomatose de Wegener

Définie comme une angéite nécrosante et granulomateuse atteignant essentiellement les voies aériennes et le glomérule rénal, cette

cette maladies semble actuellement pouvoir être intégrée dans le cadre des maladies auto-immunes. La "Granulomatose lymphoïde" décrite récemment par LIEBOW (37 bis) constitue une forme particulière de la maladie marquée par une atteinte essentiellement pulmonaire. L'aspect histologique, outre les lésions d'angéite nécrosante, est celui d'un granulome simulant un syndrome lympho prolifératif avec une prolifération de cellules lymphocytaires, plasmocytoïdes, proches quoique distinctes de cellules de Sternberg.

L'évolution de la maladie, en général sévère, est marquée parfois par l'apparition d'adénopathies périphériques, le tout disparaissant sans séquelle avec ou sans traitement, parfois par l'apparition d'un lymphome malin.

LIEBOW insiste tout particulièrement sur la similitude de tels aspects avec les différentes proliférations lymphoïdes au cours du syndrome de Sjögren, et émet l'hypothèse d'une stimulation immunitaire d'origine virale ou infectieuse.

4° - Pour certains auteurs une analyse critique des séries décrites, ne permet pas de mettre en évidence une susceptibilité du lupus érythémateux ou de la polyarthrite chronique évolutive à se transformer en lymphome. Une conclusion diamètralement opposée est proposée par LEA (36) et MILLER (51).

Le problème dans de telles études épidémiologiques est que maladies auto-immunes et lymphomes malins peuvent être voisins cliniquement, histologiquement et biologiquement, entraînant des confusions diagnostiques (51-81).

II - PROLIFERATION LYMPHOIDE ET DEFICITS IMMUNITAIRES

1° - Il apparaît également y avoir une incidence significative de syndromes lymphoprolifératifs malins au cours de certains déficits immunitaires congénitaux (21-52). Le développement de réticulo-sarcome, de lymphosarcome, de maladie de Hodgkin ont été rapportés au cours d'agammaglobulinémies congénitales, d'ataxie - télangiectasie, de syndrome de Chediak-Higashi.

2° - Le développement de lymphomes malins a également été rapporté chez des malades aux déficits immunitaires acquis par traitement immuno-suppresseur en particulier au cours des transplantations rénales (81).

D - NOUVELLES ENTITES PROCHES DES PSEUDOLYMPHOMES

Depuis 1972, plusieurs auteurs ont décrits de nouvelles entités associant des proliférations lymphoïdes particulières et divers désordres immunologiques. Ces observations ne sont pas sans rapport avec les pseudo-lymphomes que nous venons de décrire. De même leur aspect histologique particulier ressemble à celui des trois observations que nous rapportons. Nous allons d'abord brièvement résumer les trois principales publications puis essayer d'en dégager les parentés.

I - SARCOMATOSES GANGLIONNAIRES DIFFUSES A DIFFERENCIATION PLASMOCYTAIRE AVEC ANEMIE HEMOLYTIQUE AUTO-IMMUNE (Flandrin et Coll).

FLANDRIN (19) en 1972 rassemble 7 observations suffisamment singulières pour être rapprochées dans une même description.
La maladie peut être décomposée en deux périodes évolutives successives, d'abord le problème diagnostic d'une polyadénopathie, ensuite l'existence d'un tableau d'aggravation générale rapide dominée par une anémie hémolytique.

1° - Première période clinique

Il s'agit de malades d'âge variable dont le problème est dominé par des adénopathies.

a) Adénopathies superficielles, profondes dant l'aspect lymphographique évoque celui d'un sarcome, sans hépato-splénomégalie, apparaissant sans contexte particulier, notamment médicamenteux.

b) L'aspect cytologique est remarquable par le polymorphisme des composants cellulaires ne permettant pas le diagnostic de sarcome.

. De nombreuses cellules ont un cytoplasme fortement basophile ;

. certaines rappellent les lymphoblastes mais avec un cytoplasme plus abondant et plus basophile ;

. d'autres ont un aspect plasmocytoïde ;

. certaines enfin peuvent être comparées à des histiocytes et rappellent les cellules de certaines réticulo-sarcomes.

c) L'aspect histologique,

. permet le diagnostic de sarcome , un effacement de la structure ganglionnaire, l'envahissement de la capsule et la prolifération cellulaire anormale ;

. ne permet pas une détermination précise du type cellulaire

2° - Période de décompensation

a) Après une période de latence sans traitement de quelques semaines à un an suivant les observations, survient une aggravation.

b) Cette aggravation est marquée par

. une augmentation des adénopathies avec hépato-splénomégalie et signes généraux ;

. une anémie hémolytique à test de Coombs positif de type mixte ;

. une hypergammaglobulinémie polyclonale ;

. la présence dans le sang et dans la moëlle de cellules anormales, hyperbasophiles, de grandes taille, à noyau jaune.

3° - Evolution sous traitement

a) La rapidité évolutive des symptômes doit faire entreprendre d'urgence une thérapeutique.

b) Sous polychimiothérapie variée, 4 malades sont décédés en quelques mois après une rémission passagère, trois autres sont encore en vie en bonne santé avec une chimiothérapie d'entretien et deux ans d'évolution.

4° - Commentaires

a) Il s'agit d'une sarcomatose ganglionnaire diffuse, à différenciation plasmocytaire avec anémie hémolytique auto-immune, hypergammaglobulinémie polyclonale et autres anomalies immunologiques. L'évolution spontanée est aggravée au moment où apparaît une hémolyse. La polychimiothérapie a une action favorable à moyen terme, de pronostic plus difficile à prévoir à long terme.

b) L'aspect histologique et surtout cytologique ne ressemble à aucun cadre défini excepté peut être celui de la maladie de Hodgkin mais où l'anémie hémolytique auto-immune est rare.

II - LYMPHADENOPATHIES ANGIO-IMMUNOBLASTIQUES : DYSPROTEINEMIES (Rappaport et Coll.)

FRIZZERA, MORAN et RAPPAPORT (20-63) en 1974 décrivent à propos de 15 malades une nouvelle entité suivant l'expression clinique d'un lymphome mais particulière par une expression histologique originale

1° - Aspects cliniques

Il s'agit de malades âgés de 60 ans environ posant le problème d'adénopathies fébriles.

a) Il n'est pas retrouvé de facteurs déclenchant particulier ;

b) Il existe des adénopathies généralisées associées

. à une hépato-splénomégalie ;
. à un rash maculo papuleux prurigineux.

c) Les épreuves biologiques montrent

. une anémie hémolytique auto-immune ;
. une hypergammaglobulinémie polyclonale ;
. une éosinophilie ;
. une moëlle normale.

2° - Aspects histologiques

a) Les biopsies ganglionnaires révèlent une oblitération diffuse de l'architecture ganglionnaire faite

. d'une prolifération importante de petits vaisseaux avec hyperplasie endothéliale ;

. d'un infiltrat cellulaire polymorphe consistant en petits lympbocytes, plasmocytes et cellules d'aspect immunoblastiques.

b) Le diagnostic de malignité est éliminé

. sur la persistance de sinus périphériques et de centres germinatifs ;

. sur l'association de cellules immunoblastiques et d'une prolifération vasculaire

3° - Aspects évolutifs

a) Tous les malades furent traités par l'association cortico-stéroïdes et agents cytotoxiques.

b) Une rémission fut pratiquement toujours obtenue :

9 malades décédèrent d'infection après une période stable de 4 à 18 mois.
6 malades ont une survie actuelle en bon état général de 15 à 36 mois.

4° - Commentaires

a) Il s'agit d'une prolifération ganglionnaire de cause inconnue, associée à plusieurs anomalies hyper-immunes, simulant cliniquement une prolifération maligne mais dont l'aspect histologique est celui d'une intense réaction immunitaire.

b) L'évolution, si elle permet d'éliminer un processus malin classique, est cependant sévère, dominée par des complications infectieuses.

III - LYMPHADENOPATHIES IMMUNOBLASTIQUES (LUKES et coll.)

LUKES en 1973, puis en 1975 (40 - 41 - 44), à propos de 32 malades, définit une entité ressemblant à la maladie de Hodgkin mais différente par ses aspects histologiques et évolutifs.

1° - Aspects cliniques

Il s'agit de malades de 57 ans en moyenne, admis pour des adénopathies.

a) Plusieurs fois, le début de la maladie concorde avec l'administration d'un médicament dont une fois une hydantoïne. La maladie est alors interprétée comme un phénomène d'hypersensibilité médicamenteuse.

b) Le tableau clinique associe :

- des adénopathies multiples,
- souvent une fièvre et des rashs prurigineux,
- une hépato-splénomégalie,
- une importante altération de l'état général.

c) Les explorations biologiques révèlent :

. de nombreuses fois, une anémie hémolytique auto-immune,

. une lymphopénie,

. une hypergammaglobulinémie importante polyclonale,

. une éosinophilie fréquente.

2° - Aspects histologiques

a) L'aspect histologique des adénopathies permet d'éliminer une prolifération maligne classique.

b) La structure ganglionnaire est particulière par la présence :

.

. d'une infiltration cellulaire polymorphe faite essentiellement de grandes cellules au cytoplasme basophile, ressemblant à des lymphocytes transformés, dénomées immunoblastes, mais aussi d'histiocytes, de lymphocytes, et d'éosinophiles,

. d'une intense prolifération de petits vaisseaux,

. de dépots amorphes, acidophiles, de caractéristiques non spécifiques.

3° - Aspects évolutifs

a) La plupart des malades reçurent une chimiothérapie.

b) Chez 18 malades, malgré une rémission fréquente, l'évolution fut fatale après environ 15 mois.

c) Les malades non traités obtinrent également une rémission fréquente.

d) 10 malades sont encore vivants, en bonne santé, 72 mois après le diagnostic.

e) L'autopsie chez 3 malades permit d'identifier un immunoblastosarcome. Chez les autres malades décédés de diverses causes, l'aspect nécropsique était celui des premieres biopsies ganglionnaires.

IV - COMMENTAIRES

Outre ces trois principales descriptions, plusieurs auteurs ont rapporté des observations identiques (23 - 27 - 55 - 82 - 84).

Il semble possible de réunir plusieurs éléments synthétiques.

1° - LUKES et RAPPAPORT sont en accord pour rassembler les différentes terminologies décrites dans le même processus pathologique (44 - 63).

2° - Il s'agit d'une affection simulant cliniquement un syndrome lymphoprolifératif malin, en particulier une maladie de Hodgkin, mais d'aspect original sur le plan histologique et évolutif.

3° - LUKES pense que le processus en cause lors de ces lymphadénites immunoblastiques représente un désordre hyper-immun anormal des lymphocytes B, marqué par une prolifération d'immunoblastes, d'immunoblastes plasmocytoïdes et de plasmocytes associée à des désordres immunologiques (44).

4° - Une incidence médicamenteuse est rapportée dans un certain nombre d'observations (40 - 41).

5° - L'évolution, si elle est variable et souvent péjorative,

a) peut d'une part se faire dans le sens d'une rémission spontanée (41) ;

b) peut, dans un certain nombre de cas, être marquée par la survenue d'un véritable immunoblastosarcome malin tel qu'il vient récemment d'être défini par LUKES (42 - 43) ;

c) devra être précisée avec un recul plus important (63).

6° - Il est important de souligner que l'aspect histologique ganglionnaire des 3 observations que nous rapportons est très semblable à celui décrit dans ces lymphadénites immunoblastiques.

E - PATHOGENIE DES PSEUDOLYMPHOMES

I - LIENS EVOLUTIFS ENTRE LES DIFFERENTS TYPES D'ATTEINTE LYMPHOIDE

1° - Les divers aspects lymphoprolifératifs que nous venons de décrire au cours de traitements médicamenteux, au cours de syndrome de Sjögren ou d'autres maladies immunitaires, semblent identiques.

a) A la suite d'une stimulation immunitaire marquée par des désordres hyper-immuns importants, on peut observer, selon GAMS :

- . des hyperplasies lymphoïdes,
- . des pseudolymphomes,
- . des lymphomes malins.

b) Les pseudolymphomes ne constitueraient qu'une étape évolutive du processus lymphoprolifératif, étape pouvant être régressive ou évolutive vers une prolifération lymphoïde véritablement maligne.

2° - Les lymphadénites immunoblastiques semblent pouvoir être reliées à ces processus lymphoprolifératifs associés à des désordres immunitaires.

a) Dans un certain nombre d'observations, le stimulus initial est médicamenteux, en particulier par les hydantoïnes (44).

b) Dans les 3 observations de pseudolymphomes que nous présentons aussi bien après prise médicamenteuse qu'au cours de syndrome de Sjögren, l'aspect histologique est celui décrit par les différents auteurs : il existe en particulier cette infiltration cellulaire particulière, non sarcomateuse, faite d'immunoblastes.

c) Lors des pseudolymphomes décrits dans la littérature au cours du traitement par les hydantoïnes, ou au cours du syndrome de Sjögren, l'aspect évolutif et l'aspect histo-cytologique sont très proches de celui des lymphadénites immunoblastiques.

LUKES, en particulier, est frappé par la similitude his-

tologique et évolutive des lymphadénites immunoblastiques et plusieurs observations personnelles de proliférations lymphoïdes pseudo-lymphomateurs ou lymphomateux au cours de syndrome de Sjögren et de lupus érythémateux d'sséminé (44).

d) Les lymphadénites immunoblastiques constitueraient un des aspects évolutifs particulier des proliférations lymphoïdes au cours des désordres immunitaires, s'apparentant aux pseudo-lymphomes décrits par GAMS (22).

3° - Il semble donc que la classification histologique et évolutive proposée par GAMS pour les proliférations lymphoïdes au cours du traitement par les Hydantoïnes puissent être étendue à toutes les proliférations lymphoïdes au cours des désordres immunitaires .

a) Hyperplasie simple régressive ;

b) Pseudo-lymphome régressif, spontanément à l'arrêt du stimulus immunitaire ou sous l'apport d'une chimiothérapie modérée ;

c) Pseudo-pseudo-lymphome ou lymphadénites immunoblastiques, susceptibles de rémission sans chimiothérapie mais dont le pronostic est réservé soit du fait de complications intercurrentes , soit dû fait d'une transformation maligne différenciée ou indifférenciée ;

d) Lymphome malin soit différencié de type macroglobulinémie de Waldenström, soit indifférencié de type immunoblastosarcome ;

e) Enfin il semble, qu'en cas de persistance des désordres immunitaires ou en cas de non régression du pseudo-lymphome, un traitement chimiothérapique doit être entrepris du fait de la possibilité de passage à une forme d'évolutivité plus sévère (1).

II - MODELES EXPERIMENTAUX

Des proliférations lymphoïdes avec désordres immunitaires et potentiel évolutif progressif vers des néoplasies de type lymphp-plasmocytaire ou immunoblastique telles que nous venons de les décrire, ont été observées dans trois modèles d'animaux (71) : la souris originaire de Nouvelle Zélande (NZB), le vison Aleutian et la souris développant une maladie allogénique.

1° - La souris N2B (26-80)

a) Spontanément la souris N2B fait une maladie auto-immune caractérisée par :

. une anémie hémolytique auto-immune;
. une infiltration des glandes salivaires ressemblant à celle du syndrome de Sjögren (32) ;
. une néphropathie ;
. la formation de divers auto-anticorps ;
. une production excessive d'anticorps en réponse à l'immunisation par certains antigènes ;
. une immunité cellulaire déprimée.

b) En association à cette maladie auto-immune la souris N2B développe

. une hyperplasie lymphoïde ou plasmocytaire diffuse ;
. une production élevée de macroglobulines sériques ;
. et une fois sur cinq environ un lymphome malin (26).

c) La pathogénie de cette maladie auto-immune et du développement de lymphome malin chez la souris NZB fait intervenir des facteurs génétiques, viraux et immunologiques (79).

2° - Le vison Aleutian (62 - 71 - 83)

a) Le vison homozygote pour un gène à mutant récessif déterminant la couleur de la fourrure, fait une maladie caractérisée par :

- une anémie hémolytique auto-immune ;
- une prolifération plasmocytaire extensive ;
- une hypergammaglobulinémie polyclonale ;
- des lésions de nécrose fibrinoïde des artères rénales.

b) La transmissibilité de la maladie à un vison normal par des extraits cellulaires de vison atteint suggère une étiologie virale à la maladie.

c) Un certain nombre de visons développe, à partir de cette hypergammaglobulinémie polyclonale, une gammapathie monoclonale ressemblant à un myélome.

d) Ce modèle animal représente une maladie virale dy système plasmocytaire avec prolifération polyclonale initiale puis finalement monoclonale, résultat probable d'une transformation maligne du système plasmocytaire (62). Ce shéma évolutif est parfois rencontré au cours du syndrome de Sjögren.

3° - Maladie Allogénique (4 - 71 - 72)

a) La maladie allogénique est induite chez la souris par injection de cellules étrangères immunologiquement compétentes, à un animal qui ne peut pas les rejeter, réalisant ainsi une réaction du greffon contre l'hôte.

b) Un animal sur trois survivants développe un lymphome malin du type lymphosarcome ou maladie de Hodgkin.

III - HYPOTHESES PATHOGENIQUES

Actuellement l'apparition de proliférations lymphoïdes diffuses au cours des désordres immunitaires reste inexpliquée et l'on ne peut qu'émettre des hypothèses d'ailleurs non exclusives les unes des autres.

1° - La coïncidence

Bien que les études épidémiologiques tendant à démontrer l'incidence statistiquement significative des lymphomes au cours des désordres immunitaires soient discordantes (51), l'hypothèse d'une simple coïncidence semble peu probable.

2° - Le stimulus commun d'origine virale

a) Il est aujourd'hui assuré que des virus peuvent jouer un rôle dans l'apparition de certaines maladies auto-immunes, comme le lupus érythémateux disséminé, maladie dont nous avons vu l'association possible avec des proliférations lymphoïdes plus ou moins malignes (1).

b) Des inclusions cytoplasmiques d'allure virale ont été mises en évidence dans les reins de deux patients avec syndrome de Sjögren (73). En revanche, les essais d'isolement d'agents viraux ou d'antigènes viraux dans les glandes salivaires ou dans les ganglions lymphatiques de sujets présentant un syndrome de Sjögren sont restés infructueux (1).

c) La possibilité du rôle de certains virus isolés dans les tissus de la souris N 2 B (virus leucémique de GROSS) ou du vison Aleutian a été discutée par plusieurs auteurs (48). Nous avons vu l'association de deux processus auto-immuns et lympho-prolifératifs malins dans ces modèles expérimentaux.

Chez la souris PH, un néovirus 3 est capable d'induire deux affections, l'une caractérisée par des désordres auto-immuns ressemblant à la réaction de la tumeur contre l'hôte, l'autre par un lymphome malin ressemblant au lymphome de Burkitt (75).

3° - Le facteur génétique

Comme chez la souris N Z B ou le vison Aleutian, les sujets porteurs de maladie auto-immune ou de déficits immunitaires congénitaux peuvent représenter des génotypes particuliers susceptibles également de développer des affections malignes. Des études détaillées de l'incidence des désordres immunitaires et des proliférations lymphoïdes dans les familles de sujets porteurs de pseudolymphomes au cours de désordres immunitaires n'ont pas encore été faites.

4° - La dépression immunitaire

a) Un aspect très remarquable du syndrome de Sjögren comme des autres maladies humaines ou animales à incidence élevée de malignité (Ataxie télangiectasique, transplantations souris N Z B, et maladie allogénique de la souris) est caractérisé par un état apparent de dépression immunitaire (38). Ainsi, dans notre observation n° 1 de pseudolymphome médicamenteux, les tests cutanés du malade étaient négatifs.

Survenant chez un individu dont l'immunité est anormale, une prolifération non inhibée d'immunocytes mutants pourrait entrainer une maladie auto-immune ou une prolifération lymphoïde plus ou moins maligne, ou les deux (1).

Il est intéressant de noter que 7 sur 20 des malades atteints de syndrome de Sjögren chez lesquels est apparu un lymphome ou un pseudolymphome avaient subi une irradiation des glandes salivaires (37).

b) Une autre hypothèse pourrait être, du fait d'une dépression immunitaire, la possibilité de développement normalement réprimée, de micro-organismes responsables de désordres immunitaires et de prolifération lymphoïdes (1).

5° - La stimulation immunitaire chronique

a) Au cours des diverses affections étudiées, source de pseudolymphomes, il existe une intense stimulation du système immunitaire comme en attestent l'infiltration lymphocytaire, l'hypergammaglobulinémie, la présence de multiples anticorps.

b) Le stimulus déclenchant reste inconnu, mais, dans un certain nombre de cas, il semble bien être médicamenteux, viral ou génétique.

c) L'hypothèse la plus séduisante est celle qui fait une place de choix à cette stimulation immunitaire prolongée, initialement peu importante, puis systématisée sous forme d'une prolifération bénigne et diffuse du système lympho-immunitaire. Un certain degré de stimulation chronique étant atteint, pourrait survenir une transformation maligne de ce système immunitaire, soit sous la forme d'un clone différentié (macroglobulinémie), soit sous la forme d'un clone indifférencié (sarcome immunoblastique)(1).

d) Cette hypothèse est soutenue par certains éléments

. Plusieurs expériences de stimulation immunitaire chez l'animal par des procédés de désensibilisation ont conduit au développement de clones cellulaires sécrétants, ressemblant au myélome multiple ou à la macroglobulinémie de Waldenström (60).

. Plusieurs auteurs tendent à démontrer que l'hyperplasie lymphoïde et les désordres hyper-immuns au cours de la malaria, prédisposent à l'apparition de lymphomes de Burkitt (34 - 35 - 57).

. Chez la souris N Z B, le vison Aleutian, la souris atteinte de maladie allogénique, l'hypothèse de la stimulation immunitaire persistante comme cause de développement de lymphome malin, semble aux divers auteurs la plus probable (48 - 62 - 71 - 72).

. METCALF en 1961 (50) a induit chez la souris des "réticulo-sarcomes" par des injections répétées d'albumine bovine.

Telles sont les différentes hypothèses susceptibles d'expliquer désordres immunitaires et étapes évolutives successives de proliférations lymphoïdes.

Il ne s'agit pas là de vains jeux de l'esprit car, si certaines sont vérifiées, elles pourraient déboucher sur des gestes thérapeutiques efficaces pourvu qu'ils ne soient déclanchés trop tardivement lorsque le processus morbide a atteint un stade irréversible.

C O N C L U S I O N S

- Les pseudolymphomes sont constitués par des proliférations lymphoïdes mimant le shéma clinique des lymphomes malins sans en avoir le type histologique ni l'aspect évolutif.

- Ils se dévoilent soit dans un contexte immuno-allergique médicamentaux, soit dans le cadre d'une pathologie immune comme le syndrôme de Sjögren, soit enfin selon certaines modalités pluriformes réunies sous le terme de lymphadénites immunoblastiques.

- Nous rapportons ici trois observations originales de ce type :

. Le premier de nos malades présente un pseudolymphome découvert pendant un traitement anti-parkinsonnien par l'Artane et la L. Dopa et totalement résolutif à l'arrêt des médicaments ; l'expression histologique est proche de ce qui est décrit dans les lymphadénites immunoblastiques ;

. Les deux autres malades présentent des pseudolymphomes au cours de syndrôme de Sjögren ; l'un de ces malades a ensuite développé un sarcome immunoblastique.

- La première de nos observations est identique à celles décrites dans la littérature après traitement par les Hydantoïnes : à l'heure actuelle une centaine de cas ont été rapportés, leur évolution a été le plus souvent spontanément résolutive après arrêt du trâtiement. Quelques uns de ces malades ont cependant développé dans les mois suivants une maladie de Hodgkin ou un sarcome immunoblastique. Certains, enfin, se sont présentés d'emblée comme d'authentiques maladies de Hodgkin.

- Au cours des syndrômes de Sjögren, il n'est pas rare d'observer des proliférations lymphoïdes extra-salivaires sans caractère sarcomateux. Il est possible d'observer aussi comme chez les deux malades dont nous rapportons les observations, des aspects histologiques proches des

lymphadénites immunoblastiques.

Les proliférations lymphoïdes sont susceptibles de se transformer en proliférations malignes : leucémies lymphoïdes chroniques, macroglobulinémies de Waldenström, ou sarcomes immunoblastiques.

- Des pseudolymphomes ont également été rapportés en immunopathologie : lors d'anémies hémolytiques auto-immunes, de lupus érythémateux disséminés, de collagénoses, de granulomatose pulmonaire de Wegener, ou de déficits immunitaires primitifs.

- Ces dernières années de nouvelles entités ont été décrites associant une prolifération lymphoïde de type immunoblastique, bénigne, et des désordres immunitaires. Elles succèdent dans un certain nombre de cas à une stimulation médicamenteuse. Ces entités semblent proches les unes des autres , elles s'intitulent :

. Sarcomatoses ganglionnaires diffuses à différenciation plasmocytaire avec anémie hémolytique auto-immune ;

. Lymphadénites angio-immunoblastiques avec dysprotéinémie ;

. Lymphadénopathies immunoblastiques ;

- Certains modèles expérimentaux permettent de mieux comprendre les proliférations lymphoïdes au cours des maladies immunes. Il s'agit :

. De la souris N Z B qui, à la suite de désordres immunitaires développe spontanément un lymphome .

. Du vison Aleutian qui développe une prolifération plasmocytaire monoclonale maligne après un état d'hyperimmunité polyclonale.

. De la maladie allogénique avec développement de lymphome malin.

- Deux problèmes importants semblent soulevés par ces observations :

. Ces divers états cliniques et histologiques : hyperplasies bénignes, pseudolymphomes résolutifs, lymphadénites immunoblastiques, et sarcomes immunoblastiques, ne constituent-ils pas les différents aspects évolutifs possibles d'une même stimulation lympho-immunitaires ?

. Une stimulation antigénique dans certaines conditions quelle que soit son origine : médicamenteuse, virale , ou multifactorielle éventuellement sur un terrain génétiquement prédisposé, peut-elle induire une transformation à caractère malin de cellules immunologiquement compétentes dont la prolifération jusqu'alors avait un caractère réversible ?

B I B L I O G R A P H I E

1. ANDERSON L.G., TALAL N. : The spectrum of benign to malignant lymphoproliferation in Sjögren's syndrome.
Clin. Exp. Immunol. : 1972 - 10 - 199.

2. ANONYMOUS : Drug induced pseudolymphoma.
Med. Letter : 1962 - 4 - 56.

3. ANTHONY J.J. : Malignant lymphoma associated with hydantoïn drugs.
Arch. Neurol. : 1970 - 22 - 450.

4. ARMSTRONG M.Y.K., GLEICHMANN E., GLEICHMANN H., BELDOTTI L., ANDRE-SCHWARTZ J. SCHWARTZ R.S. : Chronic allogenic disease development of lymphomas.
J. Exp. Med. : 1970 - 132 - 417.

5. BAJOGHLI M. : Generalized lymphadenopathy and hepato-splenomegaly induced by diphenylhydantoïn.
Pediatrics : 1961 - 28 - 943.

6. BERLEL N.A., HENSTELL H.H. : The relationship between some anticonvulsivants and tumors of the blood forming organs.
Bull. Los Angeles Neurol. Soc. : 1970 - 35 - 21.

7. BRANCO F., GANDER G. : Lymphadenopathie et dysprotéinémie d'origine médicamenteuse simulant une maladie maligne.
Arg. Pat. : 1964 - 36 - 107.

8 BUNIM J.J., TALAL N. : The association of malignant lymphoma with Sjögren's syndrome.
Trans. Ass. Amer. Phycns : 1963 - 76 - 45.

9. CAMMARATA R.J., RODMAN G.P., JENSEN N.N. : Systemic rheumatic disease and malignant lymphoma.
Arch. Intern. Med. : 1963 - 111 - 330.

10. CANTOR H., ASOFSKY R., TALAL N. : Synergy among lymphoïd cells mediating the graft-versus-host reactions produced by cells from V 2 B / B_1 mice.
J. Exp. Med. : 1970 - 131 - 223.

11. CARTER S., MERRIT H. : Convulsives seizures.
Lippincott's Med. Sci : 1959 - 6 - 713.

12. CUMMINGS N.A., SCHALL C.L., ASOFSKY R., ANDERSON L.G., TALAL N. :
Sjögren's syndrome : newer aspects of research diagnosis and therapy.
Ann. Intern. Med. : 1971 - 75 - 937.

13. DAMESHEK W. : Immunological proliferation and its relation-ship to certains form of leukemia and related disorders.
Israel Med. Sci. : 1965 - 1 - 1304.

14. DE SRULISEZ L.K., PAVLOVSKY A., PEDACE E.A. : Linfodenopathie induce-dos por drogs anticonvulsvants. Estudo experimental.
Medicina (Buenos-Air) : 1963 - 23 - 14.

15. DEUTSCH H.J. : Sjogren's syndrome and pseudolymphome.
Ann. Otol (St Louis) : 1967 - 76 - 1075.

16. DORFMAN R.F. : Lymphadenopathy simulating the malignant lymphoma.
HUM. Pathol : 1974 - 5 - 519.

17. DOYLE A.P., HELLSTROM H.R. : Mesantoïn lymphadenopathy morphologically simulating Hodgkin's desease.
Ann. Intern. Med : 1963 - 59 - 363.

18. EAST J., DE SOUSA M.A.R., PROSEER P.R., JAQUET H. : Malignant changes in New Zealand Black mice.
Clin. Exp. Immunol : 1967 - 2 - 427.

19. FANDRIN G., DANIEL M.T., EL YAFI G. : Sarcomatoses ganglionnaires diffuses à différenciation plasmocytaire avec anémie hémolytique auto-immune.
Actual. Hemato : 1972 - 6 -25.

20. FRIZZERA G., MORAN E.M., RAPPAPORT H. : Angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia.
Lancet : 1974 - 1 - 1070.

21. FUDENBERG H.H. : Immunological deficiency auto-immune disease and lymphoma : observations implications and speculations.
Arthr and Rheum : 1966 - 9- 464.

22. CAMS R.A., NEALS J.A., CONRAD F.G. : Hydantoïn induced pseudolymphoma.
Ann. Intern. Med : 1968 - 69 - 557.

23. GERMANN H.J., WESTERHAUSSEN M., MAAS D. : Immuno proliferative Erkraukung mit Komplexem Immun defekt.
Verch. Dtsch. Ges. Ion. Med : 1972 - 78 - 908.

24. HARRINGTON W.J., KISSAINE J., SALTZSTEIN S.L. : Clinicopathologic conference.
Amer.J.Med : 1962 - 273 - 1006.

25. HARTSOCK R.J. : Post vaccinal lymphadenitis. Hyperplasia of lymphoid tissue that simulates malignant lymphoma.
Cancer: 1968 - 21 - 632.

26. HOLMES M.C., BURNETT F.M. : The inheritance of auto-immune disease in mice . A study of hybrids of the strains N2B and C_3H.
Heredity : 1964 - 19 - 419.

27. HORNE C.H.W., FRASER R.A., PETRIE J.C. : Angio Immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia.
Lancet : 1974 - 2 - 291.

28. HORNBAKER J.H., FOSTER E.A., WILLIAMS G.S. : Sjögren's syndrome and nodular reticulum cell sarcoma.
Arch. Intern. Med : 1966 - 118 - 449.

29. HUEPER W.C., CONWAY W.D. : In chemical carcinogenesis and cancer.
Springfield ill Charles Thomas : 1964. P6.

30. HYMAN C.A., SOMMERS S.C : The development of Hodgkin's disease and lymphoma during anticonvulsivant therapy.
Blood : 1966 - 28 - 416.

31. JOSEPH R.A., TOURTELOTTE C.D., BARRY W.E., SMALLEY R.V., DURANT J.R. : Prolonged immunological disorder terminating in hematological malignancy : A human analogue of animal disease.
Ann. Intern. Med : 1970 - 72 - 699.

32. KESSLER H.S. : A laboratory model for Sjogren's syndrome.
Amer. J. Path : 1968 - 58 - 671.

33. KRUGER G.R. : Is Phenytoïn carcinogenic .
Lancet 1972 - 1 - 323.

34. LANCET editorial : Burkitt lymphoma and malaria.
Lancet : 1970 - ii - 300.

35. LANCET editorial : Lymphoid stimulation and lymphoid neoplasia.
Lancet : 1970 - ii - 596.

36. LEA A.J. : An association between the rheumatic diseases and the reticuloses.
Ann. Rheum. Dis : 1964 - 23 - 480.

37. LEBON P : Manifestations and complications hématologiques du syndrome de Sjögren. Gougerot. A propos d'une observation de pseudo-lymphome.
Thèse Paris 1972.

38. LEVENTHAL B.C., WALDORF D.S, TALAL N. : Impaired lymphocyte transformation and delayed hypersensitivity in Sjogren's syndrome.
J. Clin. Invest : 1967 - 46 - 1338.

38 bis. LIEBOW A.A., CARRINGTON C.R.B., FRIEDMAN P.J. : Lymphomatoid granulomatosis.
Human Pathology : 1972 - 3 - 457.

39. LUKES R.J. : Criteria for involvement of lymph node, bone marrow, spleen, liver in Hodgkin disease.
Cancer Res. : 1971 - 31 - 17 55.

40. LUKES R.J., TINDEL B.H. : Immunoblastic lymphadenopathy.
Presented the Pathology Panel for Clinical Trials, National Cancer Institute : 1973 - january - 26.

41. LUKES R.J., TINDEL B.H. : Immunoblastic lymphadenopathy a new hyper-immune entity ressembling Hodgkin's disease.
Presented at the work shop on classification of Non-Hodgkin Lymphomas.
University of Chicago : 1973 - june - 25.

42. LUKES R.J. , COLLINS R.D. : A functional approach to the classification of malignant lymphoma.
Recent Result Cancer Res : 1974 - 46 - 18.

43. LUKES R.J., COLLINS R.D. : Immunologic characterization of human malignant lymphomas.
Cancer 1974 - 34 - 1488.

44. LUKES R.J. , TINDLE B.H. : Immunoblastic lymphadenopathy.
N. Engl. J. Med : 1975 - 292 - 1.

45. MALEVILLE J., HEID F., ROUSSELOT P., BERGOEND H., GROSSHANS E., ARAUSO A. :
Purpura dysglobulinémique et syndrome de Gougerot-Sjögren. Révélation ultérieure d'une réticulose maligne à tendance plasmocytaire.
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph : 1967 - 74 - 696.

46. MARTIN R., SUREAU B. , VERON M., BARME M. : Accidents cutanés et ganglionnaires au cours d'un traitement par la diphenyl-hydantoïne et la phenyl-acetyl urée.
Arch. Franc. Pediat : 1959 - 11 - 979.

47. Mc GEE.F.E., SINGH R. : Diphenyl-hydantoïne hypersensitivity.
Sth. Med. J. : 1970 - 63 - 885.

48. MELLORS R.C. : Auto-immune disease in NZB/BI mice. Auto immunity and malignant lymphoma.
Blood : 1966 - 27 - 435.

49. MELLER R.L., RESCH J.A. : Convulsive disorders in adults.
Pstgrad Med : 1949 - 6 - 452.

50. METCALF D. : Réticular tumours in mice subjected to prolonged antigenic stimulation.
Brit. J. Cancer : 1961 - 15 - 769.

51. MILLER D.G. : The association of immune disease and malignant lymphoma.
Ann. Intern. Med : 1967 - 66 - 507.

52. MILLER D.G. : Immunological deficiency and malignant lymphoma.
Cancer 1967 - 20 - 579.

53. MORRIS J.V., FISCHER E., BERGIN J.T. : Rare complications of phenytoin sodium treatment.
Brit. Med. J. : 1956 - 2 - 1529.

54. NILSEN L.B., MISSAL M.E., CONDEMI J.J. : Appearance of Hodgkin's disease in a patient with systemic lupus erythematous.
Cancer:1967 - 20 - 1930.

55. NOMANBHOY Y.T., PRAGER P.R. : Angio Immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia.

56. NOSANCHECK J.S., SCHNITZER B. : Follicular hyperplasia in lymph nodes form patients with rheumatoïd arthritis.
Cancer : 1969 - 24 - 343.

57. O CONOR G.A. : Persistent immunologic stimulation as a factor in oncogenesis with special reference to Burkitt's tumor.
Amer.J.Med : 1970 - 48 - 279.

58. OLMER J, PAILLAS J., ROGER J., MURRATORE R., BADIER M. : Manifestations ganglionnaires au cours du traitement par la methyl 3 phenyl ethyl S - S - Hydantoïne.
Press. Med : 1952 - 60 - 1748.

59. PAGE A.R., HANSEN A.E., GOOD R.A. : Occurence of Leukemia and lymphoma in patients with agammaglobulinemia.
Blood : 1963 - 21 - 197.

60. PENNY R., HUGHES S. : Repeated stimulation of the reticulo-endothelial system and the developpement of plasma cell dyscrasias.
Lancet : 1970 - i - 77.

61. PINKUS G.S., DEKKER A. : Benign lympho epithelial lesion of the parotid glands associated with reticulum cell sarcoma. Report a case and review of the literature.
Cancer : 1970 - 25 - 121.

62. PORTER D.D., DIXON F.J., LARSEN A.E. : The development of a myeloma like condition in mink with Aleutian disease.
Blood 1965 - 25 - 736.

63. RAPPAPORT H., MORAN E.M. : Angio Immunoblastic Lymphadenopathy . N. Engl. J. Med. : 1975 - 292 - 42.

64. ROSENFIELD S., SWILLER A.I., SHENOY M.V., MORRISON A.N. : Syndrome Simulating lymphosarcoma induced by Diphenyl hydantoin sodium. JAMA : 1961 - 176 - 491.

65. ROTHMAN'S, BLOCK M., HAUSER F.V. : Sjogren's syndrome associated with lymphoblastoma and hypersplenism. Arch. Derm. Syph : 1951 - 63 - 642.

66. SAGE R.E., FORBES I.J. : A case of multiple auto immune disease lymphoid proliferation and hypogammaglobulinemia. Blood : 1968 - 31 - 536.

67. SALTZSTEIN S.L. : Pulmonary malignant lymphoma and pseudolymphoma. Ann. J. Clin. Path : 1963 - 40 - 379.

68. SALTZSTEIN S.L., ACKERMAN L.V. : Lymphadenopathy induced by anticonvulsivant drugs and mimicking clinically and pathologically malignant lymphomas. Cancer : 1959 - 12 - 164.

69. SALTZSTEIN S.L., JANDON J.C., LUSE S.A., ACKERMAN L.V. : Lymphadenopathy induced by Ethotoin.

70. SCHEN R.J. : Lymphadenopathy due to drugs. A survey of the literature. Israel. Med. J. : 1964 - 23 - 129.

71. SCHWARTZ, ANDRE, SCHWARTZ J. : Malignant lympho proliferative diseases : Interactions between immunological obnormalities and oncogenic viruses. Ann. Rev. Med : 1968 - 19 - 269.

72. SCHWARTZ R.S., BELDOTTI L. : Malignant lymphomas following allogenic disease : transition form immunological to a neoplastic disorder. Science : 1965 - 149 - 1511.

73. SHEARN M.A., TU W.H., STEPHENS B.G., LEE J.C. : Virus like structures in Sjogren's syndrome. Lancet : 1970 - i - 568.

74. SPARBERG M. : Diagnostically confusing complications of Diphenyl hydantoin therapy. Ann. Intern. Med : 1963 - 59 - 914.

75 . STANLEY N.F., WALKER N.I.M ; Virus induction to auto immune disease and neoplasia. Lancet : 1966 - i - 962.

76. STRUM S.B., PARK J.K., RAPPAPORT H. : Observations of cells ressembling Sternberg cells in conditions other than Hodgkin's disease.
Cancer : 1970 - 26 - 176.

77. TALAL N. : Sjogren's syndrome.
Bull Rheum Dis : 1966 - 16 - 404.

78. TALAL N.: T and B Lymphocytes in peripheral blood on tissue lesions in Sjogren's syndrome.
J. Clin. Invest : 1974 - 53 - 180.

79. TALAL N. AJOFSKY R., LIGHTBODY P. : Immunoglobulin synthesis by salivary gland lymphoid cells in Sjogren's syndrome.
J. Clin. Invest : 1970 - 49 - 49.

80. TALAL N., BUNIM J.J. : the development of malignant lymphoma in the course of Sjogren's syndrome.
Amer. J. Med : 1964 - 36 - 529.

81. TALAL N., SOKOLOFF L., BARTH W.F. : Extrasalivary lymphoid obnormalities in Sjogren's syndrome (Reticulum cell sarcoma, pseudolymphoma, macroglobulinemia).
Amer. J. Med : 1967 - 43 - 50.

82. TANGUN Y., SARASBASI Z., PECKCELEN Y. : Angio Immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia.
Lancet : 1974 - 1 - 1345.

83. THOMPSON G.R., ALIFERIS P. : A clinical pathological study of Aleutian mink disease ; an experimental model for study of the connective tissue diseases.
Arthr and Rheum : 1964 -7 - 521.

84. WESTERHAUSEN M. , OEHLERT W. : Chronisches pluripotentielles immunoproliferatives syndrom.
Dtsch. Med. Wochenschr : 1972 - 97 - 1407.

85. WHITEHOUSE A.C., BUCKLEY C.E., NAGAYA H., Mc CARTIER J. : Macroglobulinemia and vasculitis in Sjogren's syndrome. Experimental observations relating to pathogenesis.
Amer. J. Med : 1967 - 43 - 609.

86. YOSHINAGA T. : Two cases of Sjogren's syndrome with malignant tumor.
Jap. J. Clin. Med : 1968 - 26 -2161.

87. ZITTOUN R., LEBON P., DIEBOLD J. : Syndrome de Sjögren avec pseudolymphome.
Ann. Med. Int : 1974 - 125 - 831.

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

Vu, le Doyen de la Faculté
de Médecine Paris VI

J. DEBRAY

Vu, le Président de Thèse

G. BILSKI-PASQUIER